

Abstract for EP311582

The present invention is related to pharmaceutical extended-release preparations of two drugs of which one is a poorly water soluble compound, namely a calcium channel blocking agent of the dihydropyridine type and the other is a salt of the B-adrenoreceptor antagonist metoprolol, and to methods of preparing such preparations.

The object of this invention is to obtain a solid preparation with a high extent of bioavailability of the two drugs in combination with an extended absorption from the gastrointestinal tract thus achieving an even effect over 24 hours after once daily administration.

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 461 A9

(21) A bejelentés száma: P/P 00056
(22) A bejelentés napja: 1994. 12. 15.
(30) Elsőbbségi adatok:
87/03881 1987. 10. 08. SE

Az alapul szolgáló szabadalom
száma: 0311582 országkódja: EP
Az eredeti oltalom kezdete: 1988. 09. 22.

(51) Int. Cl.⁶⁶

A 61 K 9/22
A 61 K 45/06
A 61 K 31/44
A 61 K 31/135

(72) Feltalálók:

Sjögren, John Albert, Mölnlycke (SE)
Ragnarsson, Gert Anders, Bro (SE)
Silfverstrand, Kajsa Margareta, Göteborg (SE)

(73) Szabadalmas:

Aktiebolaget Hässle, Mölndal (SE)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi
Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) **Gyógyszerkészítmény egy dihidropiridin és egy béta-adrenoreceptor
antagonista elnyújtott kibocsátására és eljárás ennek előállítására**

Az átmeneti oltalom az 1–10. igénypontra vonatkozik.

A találmány területe

A jelen találmány két gyógyszer gyógyszerészeti elnyújtott kibocsátású készítményeire vonatkozik, ahol az egyik gyógyszer egy vízben rosszul oldódó vegyület, nevezetesen dihidropiridin-típusú kalcium csatorna blokkoló szer és a másik a metoprolol-adrenoreceptor antagonistája egy sója, továbbá eljárás ilyen készítmények előállítására.

A találmány célja olyan szilárd készítmény kidolgozása, amelyben a két hatóanyag nagy mértékű biológiai hozzáférhetősége a gyomor- és bélrendszerből történő fokozott felszívódással társul, és így egyenletes hatást fejt ki 24 óra hosszat napi egyszeri beadás esetén.

A találmány háttere

A dihidropiridin-típusú kalcium antagonisták és a β -adrenoreceptor antagonisták farmakológiai szereket széles körben használják szív- és érrendszeri rendellenességek kezelésére.

Az említett dihidropiridinek, például a felodipin, a nifedipin és a nitrendipin általánosan használtak szív- és érrendszeri rendellenességek, így artériás magas vérnyomás és iszkémiás szívbántalom kezelésére. A dihidropiridinek csökkentik az érelenállást és a vér-erőnyek simaizmaire kifejtett közvetlen hatás révén serkentik a szívet. A dihidropiridineket vízben való különösen csekély oldhatóságuk jellemzi, és ilyen gyógyszerek esetében gyakran csekély és változó mértékű felszívódás tapasztalható, mivel a gyógyszer in vivo oldódása arány-csökkentő lehet.

A korábbi irodalomban számos módszert írtak le a gyógyszer-felszívódás fokozására. Az egyik módszert a DE-A-3 024 858 írja le, ahol egy korlátozottan oldódó szubsztituált dihidropiridint nikardipint alkalmaztak amorf alakjában, hogy a hatóanyag a bélből fokozottan szívódjon fel. Egy másik utat ír le az EP-A-47 899 amely szerint egy gyakorlatilag oldhatatlan dihidropiridin, nifedipin nagyon apró kristályait használták fel, hogy a biológiai hozzáférhetőség mértékét növeljék. Ezeket a módszereket és másokat a „Techniques of solubilization of drugs”, szerk: S. H. Yalkowsky Drugs and the pharmaceutical sciences, 12. kötetben is leírják. A jelen találmány szempontjából különös jelentősége van annak hogy felületaktív szolubilizáló szerek alkalmazhatók nagyon csekély oldhatóságú gyógyszerek biológiai hozzáférhetőségének növelésére. Azt állítják, hogy a felszívódási tulajdonságok javítása három módszernek tulajdonítható: 1) fokozott nedvesítés 2) a membránok növelt permeabilitása és 3) szolubilizálás.

A szokásos dihidropiridin tabletták beadása után, in vivo a plazma-koncentráció időgörcbére jellemzők a magas csúscsökkentési értékek és a viszonylag alacsony köztes szintek. A vérnyomás érték visszatükrözi a plazma-koncentráció görbét, azaz a csúcsérték idején kifejtett hatás van és lényegesen gyengébb a hatás 24 óra elteltével. Ennek megfelelően, egy hagyományos tabletta nem optimális napi egyszeri beadáshoz és kívánatosak lennének jó minőségű, szabályozott kibocsátású készítményekkel létrehozott, sokkal egyenletesebb plazma koncentrációk.

Hagyományosan a szabályozott és elnyújtott hatást a gyógyszernek az adagolási formából történő kioldódásának és/vagy diffúziójának szabályozásával érik el. Erre a célra számos anyagot használnak, például viaszokat, zsíros anyagokat, polimereket, természetes, szintetikus vagy félszintetikus gumikat. A gumik között a hidroxipropil-metilcellulóz (HPMC) fontos csoportot alkot pH-tól független tulajdonságai, valamint félszintetikus eredete miatt. Orális, szabályozott felszabadulású adagolási formákhoz alkalmas, hidrofíli matrikában lévő cellulóz-éterek áttekintését adja Alderman D. A. Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr (1984), 5(3) 1-9. A HPMC kémiai kezelését a kívánt összetétel elérésére és ezeknek a tulajdonságoknak a felhasználását az US 3 870 790, US 4 226 849, US 3 357 469 és US 4 369 172 közlik. A SE-A-8 008 646-5 HPMC és hidroxipropil-cellulóz egy kombinációját írja le, amelyet egy gyógyszerészeti hatóanyag vegyület kioldódási mértékének szabályozására használnak.

Hidroxipropil-metilcellulóz és egy inert zsíros anyag kombinációját írja le a GB-A-2 154 874, amelyben a zsíros anyag stabilizálja a gyógyszerészeti hatóanyag vegyületét és ezután be van ágyazva egy HPMC mátrixba, ami szabályozza a gyógyszer kibocsátását.

Ha egy hidrofíli mátrixot használnak, az oldható polimer zselatinszerű réteget képez a tabletta körül, miután az emésztőrendszeri folyadékokkal vagy a nyálal érintkezett. A gyógyszer kibocsátását a képződött gélen keresztül a vízbehatolás mértéke és a gyógyszer diffúziója korlátozza [Bamba és mtsai. Int. J. Pharm. (1979) 2, 307]. A gél szerkezet eróziója is fontos kibocsátási mechanizmusa a gyógyszernek a rendszerből. Az alkalmazott polimereknek gyorsan kell hidrolizálniuk, hogy a tablettát megvédjék a gyors szét-eséstől (Alderman 1984).

Vízben nagyon csekély oldhatóságú gyógyszerek az emésztőrendszerből rosszul szívódhatnak fel a korlátozott vagy lassú oldódás miatt. Következésképpen nehéz a hatás időtartamának növelése ilyen gyógyszer szabályozott lassú oldódása révén a biológiai hasznosulás csökkenése nélkül (Bogentoft C. és Sjögren J. Towards Better Safety of Drugs and Pharmaceutical Products, szerkesztő D. D. Breimer, 1980 Elsevier/North Holland Biomedical press).

A β -adrenoreceptor antagonisták blokkolják a szív adrenerg ingerlését és ezáltal csökkentik a szív szövet oxigénigényét. Ez egyértelműen érthetővé teszi kedvező hatásait angina pectoris esetén és szívvédő hatását miokardiális infarktuszban. Ezenfelül a β -adrenoreceptor antagonisták artériás magas vérnyomásban szenvedők jelentős hányadánál normalizálják a vérnyomást, amely valószínűleg a véráramlás perifériás rezisztenciája szabályozására kifejtett további hatásnak tulajdonítható. A β -adrenoreceptor antagonistákkal szív- és érrendszeri bántalmak miatt kezelt betegeknek előnyös, ha a beadott gyógyszer koncentrációja a vérben állandó. Napi egyszeri beadáshoz a metoprolol β -adrenoreceptor antagonistát oldhatatlan mátrix, például Durules, típusú, szabályozott kibocsátású tablettává dolgozták fel. Azonban a gyógyszer kibocsátása a mátrix

tablettákból nem kielégítő, mivel az adagnak körülbelül 50%-a a beadás után néhány órán belül kiszabadul. Olyan gyógyszerhez, mint a metoprolol, amelynek viszonylag rövid felezési ideje van, lassúbb kibocsátási mérték szükséges, hogy 24 óra hosszat egyenletes plazma-koncentrációt hozzon létre. Előnyös lenne a metoprolol 20–24 órás állandó kibocsátása. Ilyen tulajdonságú metoprolol készítményt ír le az EP-A-220 143.

Kimutatták, hogy egy β -adrenoreceptor antagonist és egy értágító dihidropiridin számos magas vérnyomásos betegnél előnyös, mivel a két szernek szinergetikus hatása van [Hansson B. G. és mtsai, *Drugs* 1985:29 (suppl. 2); 131–135, Eggerston R és Hansson L Eur. J. Clin. Pharmacol. 1982: 21; 389–390]. A szinergetikus hatáson felül az együttes beadás előnyöket nyújt az akaratlan reflexes mozdulatok csökkentésében, amelyeket mindkét hatóanyag egyedüli beadása vált ki (Dean S és Kendall M J. Eur. Clin. Pharmacol. 1983: 24; 1–5).

Egy dihidropiridin-származék és egy β -adrenoreceptor antagonist közötti kombinációját tartalmazó, fokozott biológiai hasznosulású, azonnali kibocsátású szilárd adagolási formáit írja le az EP-A-163 984.

A két gyógyszer közötti kombinációja azonban olyan készítményben, amely a két gyógyszer reprodukálható és állandó plazma koncentrációját hozza létre az adagolási intervallumban napi egyszeri beadás esetén, nem volt hozzáférhető. A két gyógyszer fizikai-kémiai tulajdonságai közötti nagy eltérés rendkívül megnehezíti a szokásos, szabályozott kibocsátású rendszereken alapuló, megfelelő készítmény létrehozását. A két gyógyszer szabályozott kibocsátású készítménye javítaná a gyógykezelést a ritkább beadás révén és a beteghez való fokozott alkalmazkodás [lásd Hayes R. B. és mtsai. Clin. Pharm. Ther. (1977) 22, 125–130. o.] lenne elérhető a szabályozott kibocsátású adagolási formákkal. Habár igény mutatkozott egy szabályozott kibocsátású készítmény iránt, amit már 1977-ben kifejeztek, a két gyógyszer napi egyszeri beadására ilyen készítmény nem volt hozzáférhető addig, míg a jelen feltalálók kifejlesztették a következőben leírt készítményt.

A találmány leírása

A találmány célja olyan készítmény szolgáltatása, amely nagy és reprodukálható mértékű felszívódást, valamint egyenletes plazma koncentrációt biztosít 24 óra hosszat mind a vízben rosszul oldódó, dihidropiridin-típusú, kalcium csatorna blokkoló szer, például felodipin vagy nifedipin, mind egy β -adrenoreceptor antagonist, nevezetesen a metoprolol egy sója napi egyszeri beadása esetén. Mivel egy hagyományos szabályozott kibocsátású készítmény nem képes a két gyógyszer kívánt kibocsátási tulajdonságai egyidejű biztosítására, szükséges volt egy új típusú szabályozott kibocsátású készítmény kifejlesztése, amely több, mint egy mechanizmust használ ki a hatóanyagok kibocsátásának szabályozására. Ezért a két gyógyszert egy termékbe egyesítjük, amely két eltérő mechanizmust használ ki a két hatóanyag kibocsátásának szabályozásához, nevezetesen egyet a dihidropiridin részhez, és még egyet a β -adrenoreceptor antagonist részhez.

A találmány szerinti szabályozott kibocsátású készítményekhez alkalmas dihidropiridin vegyületek rosszul oldódó dihidropiridin vegyületek. A találmány különösen alkalmas olyan vegyületekhez, amelyek oldhatósága vízben kevesebb, mint 0,1 tömeg% és amelyek tetszőleges szolubilizálószerben vagy egy szolubilizálószer és víz kombinációjában oldhatók. A találmány szerint alkalmas gyógyszerek példái bizonyos szubsztituált dihidropiridinek, így a nifedipin és a felodipin. A felodipin 4-(2,3-diklórfenil)-1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridin-karbonsav-etil-metilészter. A nifedipin 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitro-fenil)-3,5-piridin-karbonsav-dimetilészter. További példák a nimodipin, nisoldipin és nitrendipin.

A dihidropiridint összekeverjük egy hidrofíl duzzadó anyaggal, például hidroxipropil-metilcellulózzal (HPMC). Ebből a keverékből szilárd adagolási formákat, így tablettákat vagy kapszulákat készítenek. Ha egy ilyen készítmény vízzel érintkezik duzzadt gél mátrixot képez, amelyből a gyógyszer lassan kiszabadul.

A különböző vizsgált hidrofíl anyagok közül a HPMC egy alkalmas gélképző anyag. A hidrofíl anyagok további alkalmas példái a guar gumi, xantán gumi, karboxi-metilén és különböző cellulóz-anyagok, például nátrium-karboxi-metil-cellulóz és hidroxipropil-cellulóz.

Előnyös főleg olyan HPMC használata, amelynek hidroxipropoxi-tartalma 4–12 tömeg%, különösen körülbelül 8,5 tömeg% és viszkozitása kisebb, mint 100 cps. Nagyobb viszkozitású HPMC hozzáadható a gyógyszer kibocsátás optimális üteme érdekében. A viszkozitást szabványosított módszer szerint mértük, például az United States Pharmacopoeia XXI, 1985, 672. o. szerint.

A dihidropiridint előnyösen nem-ionos szolubilizálószerben diszpergáljuk, mielőtt a mátrixba helyeznénk. A szolubilizálószer lehetővé teszi a vízzel vagy emésztőnedvekkel való hígulást anélkül, hogy a dihidropiridin rosszul felszívódó formává alakulna. A szolubilizálószer megválasztása kritikus. Néhány általánosan használt szolubilizálószerrel vagy társoldószerrel végzett hígítás a gyógyszer kiválását idézheti elő. A dihidropiridin és a szolubilizálószer elegyét hidrofíl gél mátrixba építjük be, amely a gyógyszer elnyújtott és szabályozott kibocsátását teszi lehetővé.

A találmány szerint a dihidropiridinek szabályozott kibocsátásához alkalmas szolubilizálószerek nem-ionos felületaktív szerek, különösen amelyek polietilén-glikolokat észterként vagy éterként tartalmaznak. Ezeket előnyösen polietoxilezett zsírsavak hidroxilezett zsírsavak és zsírkoholok közül választjuk ki. Elsősorban előnyös a szolubilizálószert polietoxilezett ricinusolaj- polietoxilezett hidrogénezett ricinusolaj, ricinusolajból származó polietoxilezett zsírsav vagy hidrogénezett ricinusolajból származó polietoxilezett zsírsav csoportjából kiválasztani. Különösen előnyös szolubilizálószerek a hidrogénezett ricinusolaj zsírsavak oxietilezett glicerinnel alkotott észterei, például a polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj. A kereskedelemben kapható, használható szolubilizálószerek Cremophor, Myrj, Polyoxyl 40 sztearát, Emerest 2675 és Lipal 395 néven ismeretesek.

A találmány szerinti készítményben a szolubilizáló-szer és a dihidropiridin közötti arány 10:1 vagy kisebb, előnyösen 6:1 vagy kisebb lehet.

A β -adrenoreceptor blokkoló szer a fent ismertetett gélrendszerbe van beágyazva a hatóanyag aktív gömböcskéi alakjában, amely a metoprolol β -adrenoreceptor blokkoló hatóanyagot legalább 15 óra alatt szabályozott módon adja le. Ez úgy érhető el, hogy számos, előnyösen tömör részecskét készítsünk, amelyek mindegyike fő oldható komponensként a metoprolol valamely sóját tartalmazza és vízben oldhatatlan polimer membránnal van bevonva. Ez előnyös bevonat fő komponensként cellulóz csoportok nem protonizálható származékait tartalmazza.

A metoprololt tartalmazó kis részecskék, gömböcskék, mérete 0,25–2 mm, előnyösen 0,35–1,0 mm. A gömböcskék állhatnak magából a metoprolol sóból vagy oldhatatlan hordozóanyagokból vagy oldhatatlan magokból, amelyek a metoprolol sóval vannak bevonva.

A készítményben a metoprolol racemát vagy az enantiomerek egyike, előnyösen az S-izomer alakjában van. A metoprolol alkalmas oldható sóinak oldhatósága kevesebb, mint 600 mg/ml vízben 25 °C-on, előnyösen 30–600 mg/ml vízben 25 °C-on. Az alkalmas sók példáulként a szerves karbonsavakkal, előnyösen kis molekulatömegűekkel képezett sókat említhetjük. Különösen előnyösek a racém metoprolol szukcinátja, fumarátja vagy benzoátja és a metoprolol S-enantiomerjének benzoátja vagy szorbátja.

A gömböcskék bevonására alkalmas anyagokra példák a cellulóz oldható vagy oldhatatlan, protonizálható csoportoktól mentes származékai vagy akrilgyanták, így Eudragit RL, Eudragit RS, magukban vagy kombinációban. Különösen előnyös az etilcellulóz hidroxipropil-metilcellulózzal vagy hidroxipropil-cellulózzal kombinálva.

A fent leírt, metoprololt tartalmazó gömböcskéket, amelyek a jelen találmány szerint egy dihidropiridin tartalmazó gélrendszerbe vannak beépítve, korábban leírták az EP-A-220 143 számú leírásban. Az EP-A-220 143 számú leírásban azt is leírják, hogy az említett gömböcskék megfelelő lehetőséget nyújtanak a metoprolol hosszantartó hatású készítményei előállításához.

A végső készítmény előnyösen tablettá formájában van, amely a gélképző mátrixban mind a dihidropiridint, mint a metoprolol gömböcskéket tartalmazza. A metoprolol gömböcskék a készítmény 10–60 tömeg%-nyi, a gélképző szerek 20–80 tömeg%-nyi mennyiségét képezik. A leírt, szabályozott kibocsátású készítmény műszaki tulajdonságai kiválóak, elkészítése igen jól megoldható nagyüzemi méretekben. A tabletták adott esetben filmbevonattal láthatók el külalakjuk és stabilitásuk növelése érdekében.

A gyógyszer felszívódása in vivo mind magas, mind reprodukálható. A gyógyszer koncentrációját a plazmában és időbeli hatását a gyógyszernek a rendszerből való kibocsátási mértéke szabályozza. A dihidropiridin kibocsátását a gélképző szerek tulajdonságai határozzák meg és 24 óra hosszantartó időszakra elnyújtható. A kibocsátás mértéke könnyen módosítható

a dihidropiridinnek megfelelően változó tulajdonságú, például viszkozitású és gél-erősségű, különböző típusú és mennyiségű gélképzőszerek alkalmazásával. A metoprolol gömböcskékből a metoprolol kibocsátásának üteme főleg a polimer membrán összetételével és vastagságával módosítható. A metoprolol kibocsátása általában 16–24 óra hosszantartó elnyújtható.

A töltő- és kötőanyagok, valamint a gélképzőszerek gondos megválasztásával a készítmény feldolgozható egy kereskedelmi elfogadható formává, például tablettává, amely mindkét komponens meglepően jó felszívódását, valamint elnyújtott idejű hatást idézi elő.

Az alábbi példákban a jelen találmány szerinti készítmények 10–20 mg dihidropiridint és 95 mg metoprolol-szukcinátot tartalmaznak. Azonban az alkalmazott dihidropiridintől és a kezelendő állapottól függően, a mennyiségek általában 2,5 mg és 30 mg közötti dihidropiridin és 40 és 200 mg közötti racém metoprolol szukcinát sója lehet. Ha a metoprolol S-enantiomerjét szorbát sójaként használjuk, a megfelelő mennyiségek 25 és 120 mg között vannak. Más metoprolol sókkal a mennyiségek változnak a só molekulatömegéhez igazodva.

PÉLDÁK

1. példa

	g
felodipin	10
polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj	25
polividon K90	24
hidroxipropil-metilcellulóz	230
alumínium-szilikát	94
laktóz	56
cellulóz, mikrokristályos	6
metoprolol-szukcinát	95
SiO ₂	24
etilcellulóz	32
hidroxipropil-metilcellulóz	8

Az 1. példa szerinti készítményt tablettánként 10 mg felodipint és 95 mg metoprolol-szukcinátot tartalmazó tablettákká dolgoztuk fel. A tablettákat a következő módon állítottuk elő:

I. A felodipint feloldottuk a polioxil 40 hidrogénezett ricinusolajban és a kapott oldatot gondosan összekevertük a hordozóanyagokkal, HPMC-vel, polividon K90-nel, alumínium-szilikáttal, laktózzal és mikrokristályos cellulózzal. A keveréket etanollal granuláltuk és megszártottuk.

II. A metoprololt szilícium-dioxid gömböcskékre szórva 0,5 mm átmérőjű gömböcskéket képeztünk. A gömböcskéket bevontuk egy polimer filmmel a gömböcskékre etilcellulóz és HPMC metilén-kloriddal készült oldatát fluidizált ágyban permetezve.

Az I és II komponenseket összekevertük, csúsztatóanyagot adtunk hozzá és tablettázó gépen préselve tablettákat készítettünk.

A felodipinnek és a metoprololnak a tablettából való kioldódását az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

A felodipin és a metoprolol kumulatív in vitro kioldódása 6,5 pH értékű foszfát pufferben 1% nátrium-dodecilszulfáttal

Módszer: USP kioldódási készülék No. 2, 50/perc

Adott idő (óra) alatt kibocsátott százalék

	0	2	4	8	12	16	20
felodipin	0	14	32	64	88	96	98
metoprolol	0	5	16	39	65	86	95

2. példa

	g
nifedipin	20
Myrj 51	50
hidroxipropil-metilcellulóz	200
xantán gyanta	15
guar gyanta	15
karboxipolimetilén	4
alumínium szilikát	100
metoprolol szukcinát	95
SiO ₂	24
Etilcellulóz	23

A 2. példa szerinti készítményt 20 mg nifedipint és 95 mg metoprolol-szukcinátot tartalmazó tablettákká dolgoztuk fel. A tablettákat a következő módon állítottuk elő:

I. A nifedipint feloldottuk a Myrj 51-ben és a kapott oldatot gondosan összekevertük a hordozóanyagokkal, a HPMC-vel, xantán gyantával, guar gyantával, karboxipolimetilénnel és alumíniumszilikáttal. A keveréket etanollal granuláltuk és megszárítottuk.

II. A metoprololt szilícium-dioxid magokra porlasztva 0,5 mm átmérőjű gömböcskéket képeztünk és az 1. példában leírt módon bevontuk etilcellulóz polimer filmmel.

Az I. és II. alkotórészeket összekevertük, csúsztatószeret adtunk hozzá és tablettázó berendezésen tablettákat préseltünk.

A tablettából mind a nifedipin, mind a metoprolol in vitro kioldódása meghosszabbodott, lásd a 2. táblázatot.

2. táblázat

A nifedipin és a metoprolol kumulatív in vitro kioldódása 5,5 pH értékű foszfát pufferben 1% nátrium-dodecilszulfáttal.

Módszer: USP kioldódási készülék No 2, 100/perc

Adott idő (óra) alatt kibocsátott százalék

	0	2	4	8	12	16	20
nifedipin	0	12	26	44	72	90	98
metoprolol	0	6	16	34	50	62	75

Jelenleg mind az 1. példa, mind a 2. példa a találmány megvalósításának azonosan jó módszerének tekinthetők.

A következő hivatkozási példák a biopharmakológiai vizsgálatokhoz használt különböző készítményeket ismertetnek.

Az A hivatkozási példa szokásos tablettákat szemléltet. A B hivatkozási példa olyan készítményt szemléltet, amelyben a metoprololt a dihidropiridinekhez különösen megfelelő készítménnyé dolgoztuk fel, és a C hivatkozási példa olyan készítményt mutat be, amelyben a felodipin szabályozott kibocsátású szemcsés készítményben van.

A hivatkozási példa

10 mg felodipint tartalmazó hagyományos tabletták és 100 mg metoprololt tartalmazó hagyományos tabletták (100 mg metoprolol-tartarát 95 mg metoprolol-szukcinátnak felel meg).

B hivatkozási példa

	g
metoprolol szukcinát	95
polyoxyl 40 hidrogénezett ricinusolaj	25
hidroxipropil-metilcellulóz	230
alumínium-szilikát	94

A B hivatkozási példa szerinti készítményt tablettánként 95 mg metoprolol-szukcinátot tartalmazó hidrofíli mátrix tablettákká dolgoztuk fel. A tablettákat a következő úton állítottuk elő: A metoprololt összekevertük a polyoxyl 40 hidrogénezett ricinusolajjal, majd gondosan összekevertük a hordozóanyagokkal, a HPMC-vel és alumínium-szilikáttal. A keveréket etanollal granuláltuk és megszárítottuk. Csúsztatóanyagot adtunk hozzá és tablettázó berendezésben préseléssel tablettákat állítottunk elő.

Ebből a tablettából a kioldódás mértékét a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat

A metoprolol kumulatív in vitro kioldódása 6,8 pH értékű foszfát pufferben

Módszer: USP kioldódási készülék No. 2, 50/perc

Adott idő (óra) alatt kibocsátott százalék

0	1	4	8	12	20
0	23	59	86	99	100

C hivatkozási példa

	g
felodipin	66
metilcellulóz	13
mannit	870
polivinilpirrolidon	30
cellulóz, mikrokristályos	40
etilcellulóz	34
polietilénalíkol	41,8

A 10. példa szerinti készítményt kapszulánként 10 mg felodipint tartalmazó, szabályozott kibocsátású kapszulákká dolgoztuk fel. A kapszulákat a következő úton állítottuk elő:

A felodipint mikronizáltuk és gondosan összekevertük a hordozóanyagokkal, a mannittal, metilcellulózzal, polivinilpirrolidonnal és a cellulózzal. A keveréket vízzel megnedvesítettük és szferonizáltuk. A kapott granulátumokat megszártottuk és szitáltuk, a 0,71–1,12 frakciókat használtuk fel. A frakciót metilénklorid és izopropilalkohol elegyében oldott etilcellulózzal és polietilénlikollal vontuk be. A bevont granulátumokat kemény zselatin kapszulákba töltöttük. A felodipin in vitro kibocsátása a granulátumokból hasonló volt az 1. példa szerinti tablettához.

Biogógyszerészeti vizsgálatok

Az 1. példa szerinti, elnyújtott kibocsátású készítményt (ER) egyetlen adagként 12 egészséges egyénnek adtuk be. Az 1. és 2. ábrán mutatjuk be a felodipin és a metoprolol, valamint a kötött összetételű tablettá (ER) által elért átlagos plazma görbékét. Mindkét gyógyszernek a plazmában kapott koncentrációja egyenletes hatást eredményez 24 óra hosszat folyamatos kezelés során.

Az 1. és 2. ábrán a felodipinnek és a metoprololnak átlagos plazma koncentrációját is összehasonlítjuk egyetlen adag hagyományos tablettá – A hivatkozási példa – beadása esetén az 1. példa szerinti készítménnyel. A hagyományos metoprolol tablettát 10 önkéntesnek, a hagyományos felodipin tablettát 12 önkéntesnek adtuk be.

A C hivatkozási példa szerinti szemcséket 6 egészséges személynek egyetlen adagként adtuk be. Plazma mintákat vettünk 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 és 10 óra elteltével. A minták egyikében sem volt kimutatható felodipin.

Kiértékelés

A találmány szerinti készítmény in vitro mind a felodipint mind a metoprololt ténylegesen állandóan és elnyújtva bocsátja ki; 1. táblázat. A megfelelő in vivo adatok azt mutatják, hogy a termék a plazmában mindkét gyógyszer szabályozott és egyenletes koncentrációját szolgáltatja; 1. és 2. ábra. A találmány szerinti készítmény előnye nyilvánvaló, ha összehasonlítjuk az említett in vivo adatokat a hagyományos tabletták beadása után kapottakkal 1. és 2. ábra. Hagyományos tabletták beadása esetén a gyógyszernek a plazma koncentrációja beadás

után 24 órával nagyon alacsony, és ennek következtében csekély vagy semmilyen hatás nem észlelhető. A találmány szerinti készítményben a nifedipin és a metoprolol kötött kombinációja is mindkét gyógyszer kívánt elnyújtott kibocsátását eredményezi, lásd 2. táblázatot.

Ahogy a B hivatkozási példa szerinti adagolási formából a metoprolol gyors in vivo kibocsátása szemlélteti, lásd a 3. táblázatot, nem lehetséges a kívánt kibocsátási profil 20 órán keresztül történő fenntartása a metoprolol sónak egyszerűen a találmány szerint a dihidropiridin részhez alkalmazott hidrofíl duzzadó mátrixba való bevitele révén. Ezzel párhuzamosan, nem volt lehetséges elfogadható dihidropiridin plazma szintek létrehozása olyan termékkel, amelynél a gyógyszert szolubilizálószer nélkül vittük be bevont gömböcskébe. A C hivatkozási példával egészséges egyéneken végzett in vivo vizsgálat nem szolgáltatott kimutatható felodipin plazma szinteket, lásd fent.

Hogy a plazma szintek ingadozását csökkentsük és lehetővé tegyük a dihidropiridin-származék és a metoprolol napi egyszeri bevételét, mindkét gyógyszer elnyújtott kibocsátása szükséges. Ez nem valósítható meg a korábban ismert egyfajta, egy szabályozott kibocsátású rendszerrel. Így a jelen találmány, amely egyetlen, egységes és új adagolási formában két, különböző szabályozott kibocsátású rendszer egyesítését használja ki, a két gyógyszer mind jó abszorpcióját, mind hosszan elnyújtott hatását szolgáltatja.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

Igéypontok a következő szerződött országokban: DE, GB, FR, IT, NL, SE, LI, CH, BE, AT, LU.

1. Szabályozott kibocsátású készítmény napi egyszeri beadáshoz, amely metoprolol és vízben rosszul oldódó, dihidropiridin típusú kalcium csatoma blokkoló szer, amelynek vízben való oldhatósága kisebb, mint 0,1 tömeg%, kombinációját tartalmazza, amelyben a metoprolol kis gömböcskék alakjában van és ezek fő komponensként oldható metoprolol sókat tartalmaznak és vízben oldhatatlan polimer membránnal vannak bevontva, és a dihidropiridin nem-ionos szolubilizálószerben van elosztatva, és mind az elosztatott dihidropiridin, mind a metoprololt tartalmazó gömböcskék olyan mátrixba vannak beágyazva, amely vízzel érintkezve duzzadó gélt képez.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a nem-ionos szolubilizálószer polietoxilezett ricinusolaj, polietoxilezett hidrogénezett ricinusolaj, ricinusolajból származó polietoxilezett zsírsav vagy hidrogénezett ricinusolajból származó polietoxilezett zsírsav csoportjából van kiválasztva.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a nem-ionos szolubilizálószer hidrogénezett ricinusolaj zsírsavaknak oxietilezett glicerinnel alkotott észterei.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a dihidropiridin felodipin.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a dihidropiridin nifedipin.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a gélképző mátrix hidroxipropil-metilcellulózt tartalmaz.

7. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a metoprolol szukcinátja formájában van.

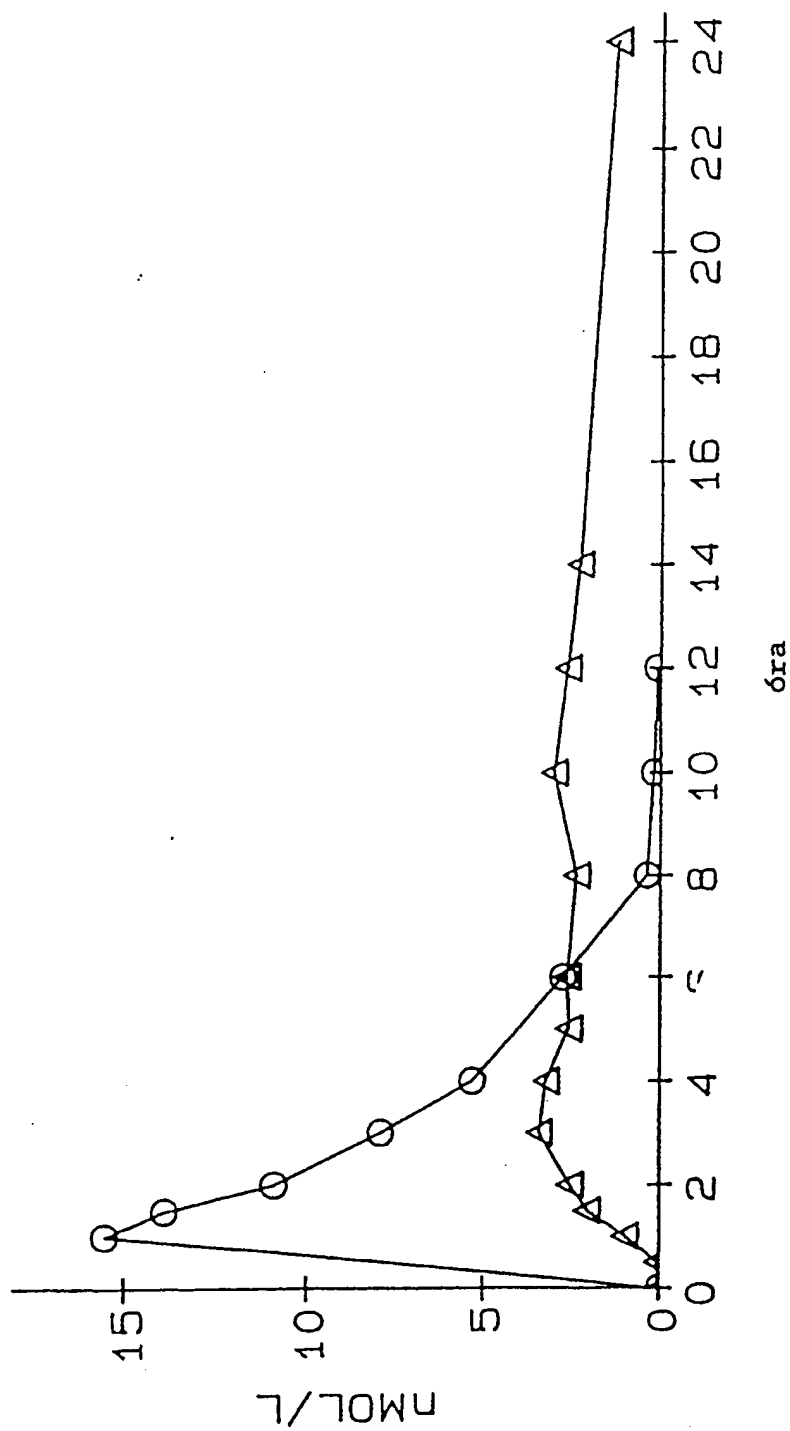
8. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a dihidropiridin mennyisége 2,5 mg és 80 mg között változik és a racém metoprolol mennyisége 40 mg és 200 mg között változik egységnyi adagként.

9. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a metoprolol S-enantiomerjének szorbátjaként van és mennyisége 25 mg és 120 mg között változik egységnyi adagként.

10. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a metoprolol S-enantiomerje benzoátja vagy szorbátja formájában van.

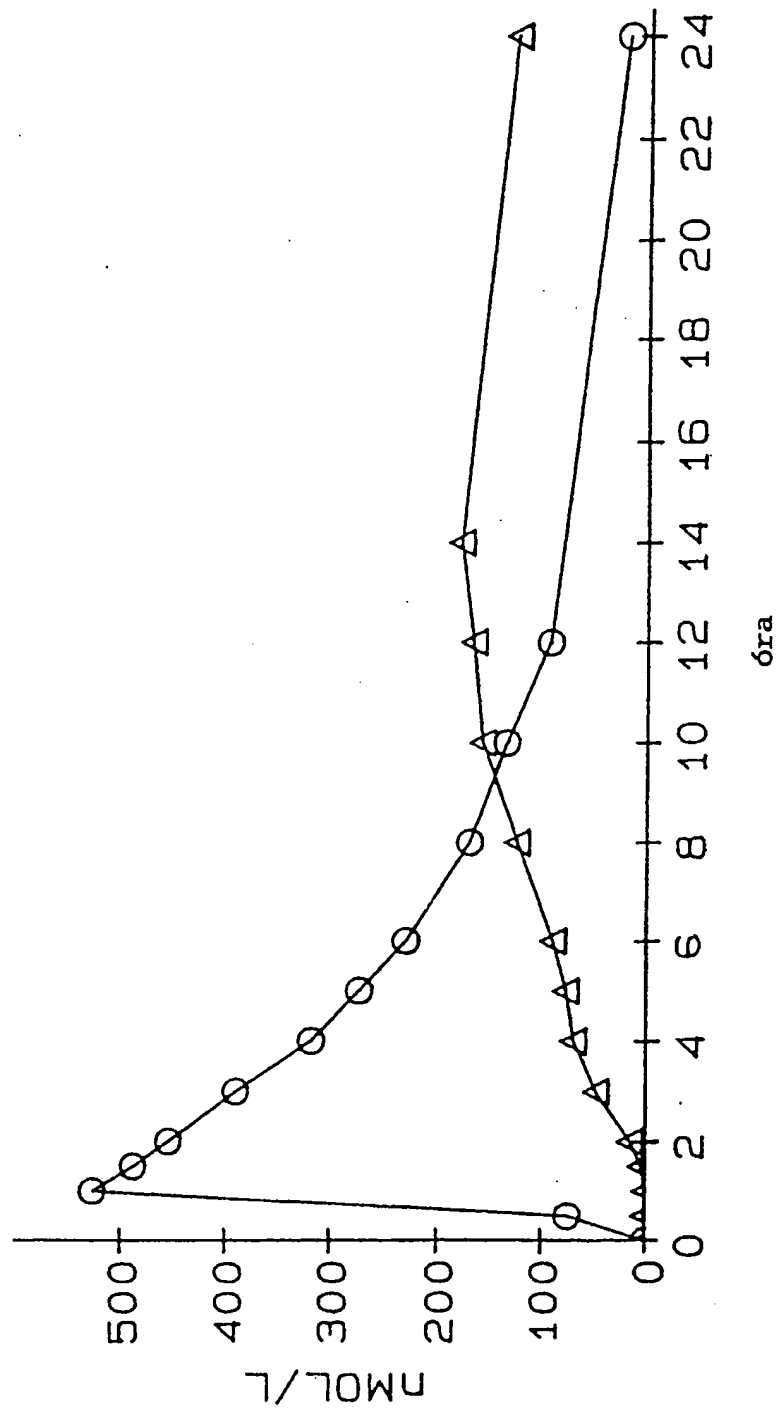
11. Eljárás az 1. igénypont szerinti szabályozott kibocsátású készítmény előállítására, amely metoprolol és vízben rosszul oldódó, dihidropiridin típusú kalcium csatorna blokkoló szer, amelynek vízben való oldhatósága kisebb, mint 0,1 tömeg%, kombinációját tartalmazza, amelyben a metoprolol kis gömböcskék alakjában van és ezek fő komponensként oldható metoprolol sóit tartalmaznak, és ezeket protonizálható csoportoktól mentes cellulóz-származékokat tartalmazó, vízben oldhatatlan polimer membránnal porlasztással bevonjuk, és az említett dihidropiridint nem-ionos szolubilizálószerben dispergáljuk, majd mind a gömböcskéket, mind a dihidropiridint olyan mátrixba visszük be, amely vízzel érintkezve duzzadó gél képez.

1. ábra A felodipin átlagos koncentrációja a plazmában egészséges személyeknél egyetlen adag után



—△— 1. példa, kötött, elhúzó hatású kombináció
—○— A hivatkozott példa hagyományos felodipin tabletta

2. ábra A metoprolol átlagos koncentrációja a plazmában
egészséges személyeknél egyetlen adag beadása után



—△— 1. példa, kötött, elhúzódo hatású kombináció
—○— B hivatkozási példa hagyományos metoprolol tabletta